



# REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NO DOENTE DIABÉTICO COM DOENÇA MULTIVASO

---

**Ana Patrícia da Silva Dias**

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Ano letivo 2013/2014

Orientador: Prof. Dr. Severo Barreiros Torres  
Professor Associado Convidado ICBAS  
Chefe de Serviço de Cardiologia do CHP

## ÍNDICE

ABSTRACT / KEY WORDS .....	2
RESUMO / PALAVRAS-CHAVE .....	3
INTRODUÇÃO.....	4
FISIOPATOLOGIA MACROVASCULAR NA DIABETES MELLITUS .....	6
TERAPÊUTICA MÉDICA OTIMIZADA VERSUS REVASCULARIZAÇÃO .....	8
INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA .....	10
CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO.....	13
REVASCULARIZAÇÃO HÍBRIDA E ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR .....	14
QUAL O MELHOR MÉTODO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIABÉTICO COM DOENÇA MULTIVASO? - PRINCIPAIS ESTUDOS QUE SUPOORTAM A EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	16
RECOMENDAÇÕES ATUAIS - SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA (ESC) E ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA (EACTS).....	20
CONCLUSÃO.....	21
ANEXOS .....	23
ANEXO 1: CLASSES DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA .....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus has a high prevalence worldwide and represents a powerful independent risk factor for the development of coronary artery disease. The rapidly progressive atherosclerosis associated to diabetes increases these patients probability for the need of treatment with myocardial revascularization. The particular physiopathology of atherosclerosis on diabetic patients modifies the response to the arterial lesion resulting in an increased rate of complications. These characteristics make the approach and treatment of the diabetic patient a challenge.

The aim of this review is to achieve a survey of the most relevant scientific developments in this field (pathophysiological bases, therapeutic approaches, benefits and limitations, current recommendations and future perspectives).

The methodology used was based on the research and bibliographic analysis of published and “in press” articles through the database of the *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, with a time limit from 1996 to 2014.

The results of the scientific research have shown, in the diabetic patients with multivessel disease, that the coronary artery bypass graft surgery is superior to the coronary angioplasty due to its lower rates of mortality, myocardial infarction and restenosis, although is also related with superior rates of cerebral vascular accident. The development and evolution of the coronary angioplasty techniques, in particular with the use of new and more effective and safe stents, make the percutaneous revascularization an alternative or complementary option, depending on clinical and angiographic variables, surgical risk, accessibility and local results of each technique and the patient choice. Currently, it's recommended an individualized approach of these patients on Heart Team, in order that the decision process on a multidisciplinary team reaches the best treatment strategy.

## Key Words

Diabetes Mellitus; Myocardial Revascularization; Multivessel Coronary Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Artery Bypass Graft Surgery.

## RESUMO

A Diabetes Mellitus possui uma elevada prevalência mundial e representa um poderoso fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronária. A aterosclerose rapidamente progressiva associada à diabetes aumenta a probabilidade destes doentes necessitarem de tratamento de revascularização miocárdica. A fisiopatologia particular da aterosclerose no diabético modifica a resposta à lesão arterial resultando numa taxa acrescida de complicações. Estas características tornam a abordagem e o tratamento do doente diabético um desafio.

O objetivo desta revisão é a realização de um levantamento dos desenvolvimentos científicos mais relevantes nesta área (bases fisiopatológicas, abordagens terapêuticas, benefícios e limitações, recomendações atuais e perspectivas futuras).

A metodologia utilizada baseou-se na pesquisa e análise bibliográfica de artigos publicados e “in press” utilizando a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, com um limite temporal de 1996 a 2014.

Os resultados da investigação científica demonstram que, no diabético com doença multivaso, a cirurgia de revascularização do miocárdio é superior em relação à angioplastia coronária uma vez que possui menores taxas de mortalidade, enfarte do miocárdio e reestenose, apresentando no entanto taxas superiores de acidente vascular cerebral. O desenvolvimento e a evolução das técnicas de angioplastia coronária, em particular com a utilização de novos *stents* mais eficazes e seguros, tornam a revascularização percutânea uma opção alternativa ou complementar, dependendo de variáveis clínicas e angiográficas, do risco cirúrgico, da acessibilidade e dos resultados locais de cada técnica e da própria escolha do doente. Atualmente recomenda-se uma abordagem individualizada destes doentes em *Heart Team*, para que o processo de decisão em equipa multidisciplinar possa chegar à melhor estratégia de tratamento.

### Palavras-chave

Diabetes Mellitus; Revascularização Miocárdica; Doença Coronária Multivaso; Intervenção Coronária Percutânea; Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia mantida, causada por um defeito de secreção de insulina, por resistência à sua ação ou por associação destes dois fatores. Este estado de hiperglicemia se indevidamente controlado pode evoluir para um conjunto de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronária, cerebrovascular e vascular periférica) com padrão específico de diabetes. Este conjunto de complicações está associado a uma maior morbidade, incapacidade e um risco de mortalidade aumentado.<sup>(1)</sup> Atualmente esta doença possui uma prevalência em acelerado crescimento, responsável por custos significativos para os doentes, familiares e comunidade, representando um desafio para os diferentes sistemas de saúde. A prevalência da diabetes a nível mundial no ano de 2000 situou-se nos 2,8% e estima-se que em 2030 atinja os 4,4%, ou seja, o número de pessoas com diabetes em 2030 poderá atingir os 366 milhões.<sup>(2)</sup> Em Portugal, em 2011, a prevalência da diabetes na população entre 20 e 79 anos de idade, calculada a partir do estudo PREVADIAB, era de 12,7%.<sup>(3)</sup> Assim, cerca de 1 milhão de pessoas possuem diabetes estimando-se que 43% destas desconhece o seu diagnóstico. Os custos diretos da diabetes representam 8% da despesa em saúde sendo também a causa responsável pela perda de aproximadamente sete anos potenciais de vida. O doente diabético, quando internado por qualquer outra doença, tem um aumento da duração média de internamento e uma maior mortalidade intra-hospitalar em relação ao doente sem diabetes.<sup>(4)</sup>

A associação entre diabetes e doença coronária encontra-se descrita há várias décadas. Dados publicados em 1998 constituíram a base desta associação mostrando que doentes com diabetes sem história de enfarte do miocárdio possuem risco de morte idêntico ao verificado em não-diabéticos com enfarte do miocárdio prévio. Estes resultados sugerem que os diabéticos devem ser abordados da mesma forma que os doentes com história de enfarte do miocárdio.<sup>(5)</sup> Estudos demonstraram que os diabéticos possuem maior risco de

desenvolvimento de doença cardiovascular (2,5 vezes superior nas mulheres e 2,4 nos homens). Pelo menos 68% dos diabéticos com idade superior a 65 anos morre devido a doença cardiovascular, sendo 18% devido a enfarte.<sup>(2)</sup>

O doente diabético representa uma das mais importantes preocupações para todos os clínicos que abordam a doença coronária. O seu tratamento deve ter em conta as características particulares da doença coronária nestes doentes, habitualmente mais extensa e complexa. Demonstrou-se também que o primeiro evento coronário agudo no doente diabético apresenta maior gravidade em comparação com indivíduos não-diabéticos.<sup>(6)</sup>

A revascularização miocárdica possui um papel central no tratamento da doença coronária. Nos Estados Unidos da América são realizados cerca de 700.000 revascularizações miocárdicas em doença multivaso, 25% das quais correspondem a doentes diabéticos.<sup>(7)</sup> A abordagem da doença coronária na DM pelas diferentes técnicas de revascularização tem sido alvo de intensa investigação e discussão. No estudo BARI-2D a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) mostrou superioridade relativamente à intervenção coronária percutânea (ICP) nos doentes diabéticos com doença multivaso, uma vez que provou aumentar a sobrevida. Com o desenvolvimento das técnicas de ICP, nomeadamente com a introdução de stents eluidores de fármacos (DES), novos estudos foram realizados e demonstraram que a revascularização percutânea pode complementar ou ser uma alternativa à CABG. Mais recentemente, o estudo FREEDOM, veio consolidar a superioridade anteriormente demonstrada pela CABG.<sup>(7)</sup> Apesar da evidência científica atual, este tema continua a suscitar debate e controvérsia, que decorre da constante evolução tecnológica e da disponibilidade de várias opções terapêuticas, com riscos e benefícios, que obrigam no contexto clínico individual, a decisão partilhada em equipa multidisciplinar de forma a assegurar a melhor estratégia de tratamento destes doentes.

O presente trabalho tem como objetivo principal realizar um levantamento da investigação desta área e analisar a sua evolução enfatizando o conhecimento mais recente. Deste modo, pretende-se entender qual a melhor estratégia de revascularização do doente diabético com doença coronária multivaso com base na evidência científica atual.

A metodologia utilizada baseou-se numa pesquisa bibliográfica cuidadosa e posterior seleção e leitura de artigos publicados e “in press” presentes na base de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine)*. No sentido de elaborar uma base de dados completa e atualizada, o limite temporal utilizado incluiu os anos compreendidos entre 1996 e 2014. As seguintes palavras-chave foram utilizadas na pesquisa: Diabetes Mellitus; Revascularização Miocárdica; Doença Coronária Multivaso; Intervenção Coronária Percutânea; Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

## **FISIOPATOLOGIA MACROVASCULAR NA DIABETES MELLITUS**

A DM constitui um fator independente para doença coronária, com índices de doença aterosclerótica mais avançada e com maior prevalência de placas que apresentam predominantemente uma distribuição anatómica mais distal.<sup>(8)</sup> As placas aterotrombóticas destes doentes caracterizam-se por núcleos necróticos maiores, observados em histologia pós-autópsia, e por taxas superiores de trombose e diminuição da remodelação vascular.<sup>(9)</sup>

As alterações da homeostasia vascular resultantes da disfunção do endotélio e do músculo liso dos vasos favorecem um estado pró-inflamatório que evolui progressivamente para aterotrombose. As transformações macro e microvasculares da DM resultam principalmente de um estado de hiperglicemia prolongado que se encontra frequentemente associado a outros fatores de risco vasculares como hipertensão arterial, dislipidemia e suscetibilidade genética. A hiperglicemia causa alterações na função das células vasculares originando desequilíbrios na produção de óxido nítrico e acumulação de espécies reativas de

oxigénio.<sup>(10)</sup> A diminuição dos níveis de óxido nítrico aumenta a atividade de fatores pró-inflamatórios que por sua vez aumentam a expressão e adesão de leucócitos, citocinas e quimiocinas que promovem a migração de monócitos para a íntima das artérias. Por fim, esta cascata inflamatória conduz à formação de células espumosas que constituem as placas ateroscleróticas.<sup>(9)</sup>

A disfunção endotelial presente nos doentes diabéticos caracteriza-se ainda pela síntese aumentada de prostanóides vasoconstritores e endotelina que promove a inflamação e o crescimento de células de músculo liso nos vasos. Também se verifica uma migração aumentada de células musculares lisas para os locais de nova formação de placas ateroscleróticas, que proliferam e produzem matriz extracelular promovendo a evolução das placas. O fenómeno de apoptose destas células também se encontra aumentado destabilizando as placas e consequentemente promovendo a sua rutura. A instabilidade das placas ateroscleróticas é perpetuada pela diminuição da síntese de colagénio pelas células musculares lisas e pelo aumento da síntese de matriz de metaloproteinases, fenómenos característicos da diabetes.<sup>(9)</sup>

Os doentes diabéticos também evidenciam alterações da função plaquetária e da coagulação que contribuem para o estado pró-trombótico. A hiperatividade plaquetária possui um papel de grande relevância no processo de formação das placas ateroscleróticas. Vários mecanismos contribuem para esta disfunção que afeta a adesão, ativação e agregação das plaquetas. O estado de hiperglicemia característico da diabetes altera a homeostasia do cálcio plaquetário resultando em anomalias do seu citoesqueleto e secreção aumentada de fatores pró-agregantes. Verifica-se também um aumento da expressão dos recetores das glicoproteínas Ib e IIb/IIa, que por sua vez, aumentam a formação do fator de Von Willebrand e promovem a interação entre as plaquetas e a fibrina.<sup>(10)</sup>

As alterações fisiopatológicas a nível celular verificadas na DM predispoem à formação de placas ateroscleróticas mais instáveis, com maior risco



de rutura, aumentando a probabilidade de oclusão coronária.<sup>(9)</sup> Estudos recentes revelam que, apesar do controlo glicémico, estes doentes mantêm um risco acrescido de doença aterotrombótica. Pensa-se que as células endoteliais depois de expostas, durante períodos de tempo variáveis, a um ambiente hiperglicémico formam uma “memória hiperglicémica” que causa disfunção vascular mesmo depois da normalização da glicemia. Por este motivo, é importante o desenvolvimento de novos métodos de prevenção de doença cardiovascular no diabético com base nos mecanismos de formação das placas ateroscleróticas.<sup>(10)</sup>

## **TERAPÊUTICA MÉDICA OTIMIZADA VERSUS REVASCULARIZAÇÃO**

A terapêutica médica otimizada resulta da combinação de terapia médica intensiva, controlo dos fatores de risco cardiovasculares e alterações no estilo de vida dos doentes.<sup>(11)</sup>

O primeiro estudo a comparar as três opções principais no tratamento da doença coronária multivaso, terapêutica médica, ICP e CABG, foi o MASS II (*The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*). Um total de 611 doentes foram aleatoriamente repartidos pelos três diferentes tipos de tratamento sendo o objetivo primário determinar as taxas de mortalidade, de enfarte do miocárdio (com presença de ondas Q no ECG) ou angina refratária com necessidade de revascularização. Os resultados após 1 ano de seguimento permitiram concluir que a terapêutica médica se associou a maior taxa de sobrevivência a curto-prazo e menor necessidade de nova revascularização comparativamente ao grupo submetido a ICP. Contudo, a CABG apresentou menores taxas de enfarte do miocárdio, de revascularização adicional e de sintomas anginosos.<sup>(12)</sup> Outro estudo, publicado em 2013, avaliou os resultados 10 anos após o MASS II especificamente no grupo de doentes diabéticos (232 doentes da amostra total) com o objetivo de comparar as taxas de mortalidade global e cardíaca. Os resultados revelaram que os doentes diabéticos possuem maiores taxas de mortalidade em todos os tipos de tratamento quando comparados com os não-

diabéticos e as taxas de mortalidade global e cardíaca foram superiores no grupo com terapêutica médica (37.5% e 26.1%) e inferiores no grupo submetido a cirurgia (27.5% e 12.5%).<sup>(13)</sup>

Outro estudo que avaliou o papel da terapêutica médica otimizada na revascularização miocárdica foi o COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*). O seu objetivo principal foi comparar o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença coronária estável tratados apenas com terapêutica médica otimizada ou em combinação com angioplastia coronária. Os resultados mostraram que a ICP em combinação com terapêutica médica não foi superior à terapêutica médica otimizada isolada. Neste estudo 34% dos doentes apresentavam diabetes e neste subgrupo o resultado foi sobreponível ao geral.<sup>(11)</sup>

Os resultados do estudo COURAGE levantaram novas questões sobre a importância da terapêutica médica. No sentido de esclarecer o papel do tratamento médico e da revascularização no doente diabético surge o estudo BARI-2D (*The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*). Este estudo avaliou, em doentes com DM tipo 2 e doença coronária estável, a diferença entre as taxas de mortalidade e de eventos cardiovasculares *major*, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), entre terapêutica médica otimizada ou tratamento primário com revascularização miocárdica (ICP ou CABG). Os alvos da terapêutica médica foram: hemoglobina glicada inferior a 7,0%; cLDL inferior a 100 mg/dl e pressão arterial sistólica/diastólica inferior a 130/80 mmHg. No grupo que realizou revascularização miocárdica através de angioplastia coronária, um terço dos doentes recebeu DES. O grau de doença coronária foi avaliado através de angiografia e os critérios de inclusão utilizados foram a presença de estenose superior ou igual a 50% em artéria coronária epicárdica *major* associado a teste provocatório de isquemia positivo ou estenose superior ou igual a 70% de artéria coronária epicárdica associado a angina. Os resultados após 5 anos não demonstraram diferenças significativas entre os dois grupos no que respeita à taxa de mortalidade e à ocorrência de eventos

cardiovasculares *major*. Mas quando comparado apenas subgrupo submetido a CABG verificou-se que a taxa de eventos cardiovasculares *major* foi significativamente menor do que com a terapêutica médica otimizada.<sup>(14)</sup>

## INTERVENÇÃO CORONÁRIA PECUTÂNEA

Desde a primeira ICP por balão efetuada em 1977 por Andreas Gruntzig, a evolução do tratamento percutâneo da doença coronária tem sido uma constante.

A introdução de *stents* no tratamento da doença coronária constituiu um marco na prática clínica. Ao longo das últimas três décadas, verificou-se um grande progresso nesta área com o desenvolvimento de *stents* cada vez mais seguros, eficazes e resistentes.<sup>(15)</sup>

As características macrovasculares particulares da diabetes resultam em pior prognóstico a longo prazo e maiores taxas de reestenose dos *stents*. A introdução em 2001 dos *stents* com fármacos veio diminuir significativamente a reestenose verificada com os *stents* metálicos (BMS) e a necessidade de revascularização secundária. Estes fármacos possuem propriedades anti-proliferativas que limitam o crescimento de células de músculo liso e por isso reduzem a hiperplasia neoíntima vascular e o risco reestenose. A eficácia e segurança dos diferentes tipos de fármacos utilizados continua a ser matéria de estudo e debate.<sup>(15, 16)</sup>

O primeiro estudo randomizado realizado no sentido de avaliar a eficácia de diferentes tipos de *stents* compara os DES com sirolimus com os BMS. Os resultados deste estudo revelaram, após 6 meses, que o grupo com DES apresentou menor grau de proliferação neoíntima e menor perda do lúmen vascular comparativamente com o grupo dos BMS. Nenhum dos pacientes do grupo com DES apresentou reestenose enquanto 26.6% do grupo dos *stents* não revestidos desenvolveu reestenose igual ou superior a 50% do diâmetro do lúmen vascular. Os resultados após 1 ano mostraram que a taxa de eventos cardíacos adversos *major* foi significativamente maior no grupo dos BMS.<sup>(17)</sup> Um estudo

semelhante ao anterior realiza a mesma comparação, mas em grupos de doentes diabéticos, e conclui que os DES com sirolimus são seguros e eficazes e apresentam, segundo parâmetros angiográficos e clínicos, taxas de reestenose inferiores aos verificados no grupo dos BMS.<sup>(18)</sup>

A primeira geração de DES baseia-se essencialmente no revestimento com sirolimus e paclitaxel. Apesar dos resultados positivos na redução das taxas de reestenose, estudos demonstraram que este tipo de *stents* possuía maiores taxas de trombose a longo prazo quando comparados com os BMS. Estas conclusões promoveram o desenvolvimento dos chamados *stents* eluidores de fármacos de segunda geração que incluem: *stents* de cobalto-crómio com everolimus; *stents* de platina-crómio com everolimus e *stents* com zotarolimus.<sup>(15)</sup>

Uma meta-análise que avalia 76 estudos randomizados, e que tem como objetivo comparar todos os *stents* aprovados pela FDA (Food and Drug Administration), conclui que os DES são mais eficazes, na medida em que reduzem a necessidade de nova revascularização, e que não apresentam riscos aumentados de trombose quando comparados com os BMS. Verificaram-se ainda algumas diferenças entre os DES sendo os *stents* revestidos com everolimus, sirolimus e zotarolimus considerados mais eficazes e com everolimus os mais seguros.<sup>(19)</sup> Outra meta-análise semelhante, que incluiu 42 estudos, compara os diferentes tipos de *stents* especificamente em doentes diabéticos e concluiu que o fármaco de revestimento mais eficaz é o everolimus que também demonstrou ser o mais seguro.<sup>(16)</sup>

Apesar das vantagens introduzidas pelos DES no tratamento de doença coronária no doente diabético existem preocupações sobre a sua segurança e eficácia. A sua estrutura metálica impede o processo biológico de remodelação vascular, podendo contribuir para a ocorrência de problemas a longo-prazo, como trombose e fenómenos de neoaterosclerose.

Depois de intensa investigação pré-clínica foram recentemente aprovados na Europa os designados suportes vasculares restaurativos transitórios (BVS)

para angioplastia coronária com propriedades inovadoras. Estes dispositivos baseiam-se em polímeros que sofrem absorção integrando-se na parede vascular e pretendem colmatar as limitações associadas aos componentes metálicos dos BMS e DES. Os BVS facilitam a reparação endotelial e a recuperação fisiológica do vaso, possibilitam a utilização de técnicas de diagnóstico não-invasivo, em particular o Angio-TC, e reduzem as limitações de futura revascularização cirúrgica da artéria lesada, que ocorrem com os *stents* com componentes metálicos.<sup>(20)</sup>

Um estudo recente avaliou o tratamento com BVS, especificamente em doentes com DM, utilizando os resultados dos estudos prospetivos ABSORB (2 estudos, 551 doentes, 136 diabéticos) e SPIRIT (4 estudos, 882 doentes diabéticos). Foram utilizados DES com everolimus e BVS com everolimus. O parâmetro de avaliação primário dos dispositivos utilizados baseou-se na associação das taxas de morte cardiovascular, enfarte do vaso lesado e de nova revascularização após 1 ano de seguimento. Este estudo concluiu que a incidência deste parâmetro foi semelhante entre os doentes diabéticos e não-diabéticos tratados com os dispositivos bio-absorvíveis (3.7% vs. 5.1%). Também se verificou que a taxa de eventos entre os doentes diabéticos tratados com BVS ou com DES não apresentou diferença estatisticamente significativa (3.9% vs. 6.4%). Estes resultados possivelmente irão estimular o desenvolvimento de estudos com o objetivo de avaliar e clarificar os potenciais benefícios desta nova tecnologia.<sup>(21)</sup>

Os *stents* encontram-se em constante estudo e inovação com a utilização de polímeros biodegradáveis e novos fármacos incorporados em micro e nanoporos na sua superfície. Uma nova geração de dispositivos que combinam anticorpos anti-CD34 (que capturam células endoteliais progenitoras) e sirolimus com um polímero biodegradável têm sido alvo de estudo e os seus resultados iniciais são prometedores.<sup>(22)</sup>

## **CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

A revascularização miocárdica cirúrgica, utilizada na prática clínica desde os anos 60, consiste na colocação de um enxerto arterial ou venoso com o objetivo de repor a circulação miocárdica que se encontra comprometida devido a estenose ou obstrução das artérias coronárias.<sup>(23)</sup>

As técnicas cirúrgicas sofreram grande evolução em particular com a utilização crescente de condutos arteriais em vez de venosos, como a artéria mamária interna e outros enxertos arteriais alternativos como as artérias radial, gastroepiploica, epigástrica inferior e circunflexa lateral femoral.

As maiores vantagens associadas à CABG devem-se sobretudo à utilização de enxertos arteriais, nomeadamente de artéria mamária interna, que ao contrário dos enxertos venosos de safena, raramente desenvolvem aterosclerose e por isso possuem uma excelente durabilidade. Este facto verifica-se sobretudo com a anastomose para a artéria coronária descendente anterior. Verificou-se que 10 anos após a intervenção cirúrgica os enxertos arteriais apresentam uma patência de 90% enquanto os venosos de apenas 57%. Os enxertos arteriais associam-se a maior suscetibilidade a vasoespasma e probabilidade de oclusão precoce na presença de fluxo competitivo quando utilizados em casos de estenose proximal moderada.<sup>(24)</sup>

A utilização de dupla artéria mamária interna, embora menos estudada, parece estar associada a melhor sobrevida, requerendo uma técnica mais apurada e maior tempo cirúrgico. Uma meta-análise procurou comparar os resultados do recurso a dupla artéria mamária interna com a intervenção convencional que utiliza apenas um destes condutos. Para tal, integrou 7 estudos com uma amostra total de 15962 doentes dos quais 4693 foram submetidos a técnica com dupla artéria mamária interna e verificou-se que neste grupo a sobrevida foi significativamente maior.<sup>(25)</sup>

De facto, a cirurgia de revascularização miocárdica encontra-se em transformação e cada vez mais se desenvolvem técnicas que não requerem a

utilização de circulação extra-corporal e realizadas de forma minimamente invasiva. Apesar da superioridade dos enxertos arteriais, o enxerto de veia safena continua a ser muito utilizado graças à sua boa extensão e fácil obtenção.<sup>(26)</sup>

Os avanços na área da cirurgia robótica possibilitam a realização de incisões cada vez menores e de técnicas com elevada precisão, os seus resultados são promissores e por isso terão um papel importante na investigação nesta área no futuro próximo.<sup>(22)</sup>

## **REVASCULARIZAÇÃO HÍBRIDA E ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) a cirurgia híbrida é definida pela combinação de diferentes procedimentos de revascularização coronária, CABG e angioplastia, realizados consecutivamente durante o mesmo período de hospitalização em centros com experiência. Este procedimento encontra-se indicado em doentes selecionados com doença multivaso após discussão em *Heart Team*.<sup>(23)</sup>

Geralmente, a revascularização híbrida combina a CABG minimamente invasiva, com anastomose entre a artéria mamária interna e artéria coronária descendente anterior, e angioplastia nas restantes artérias coronárias afetadas. Deste modo são capitalizadas as vantagens de cada um dos métodos de revascularização com o objetivo principal de minimizar o risco cirúrgico. Um estudo publicado em 2013 concluiu que este tipo de intervenção apresenta resultados favoráveis a médio prazo (3 anos) em doentes selecionados que possuem elevado risco cirúrgico. Verificou-se que as taxas de eventos cardíacos e cerebrovasculares *major* (MACCE) foram inferiores quando comparadas com angioplastia e equivalentes às de CABG convencional, portanto considera a revascularização híbrida uma alternativa promissora.<sup>(27)</sup>

O processo de decisão e abordagem clínica deve ser regido pelos princípios éticos médicos e segundo as características individuais de cada doente.

Para além dos achados clínicos é importante ter em conta outros fatores como sexo, raça, técnicas disponíveis nos diferentes locais e os seus resultados e as preferências do doente. A criação de uma *Heart Team* tem como objetivo otimizar este processo de decisão clínica através de uma abordagem multidisciplinar. Para além de especialistas em cardiologia e cirurgia cardiorádica pode ser essencial a colaboração com outras áreas como a medicina interna, anestesiologia e endocrinologia. O consenso entre os participantes da discussão em *Heart Team* deve ser documentado e pode ser facilitado pela utilização de protocolos baseados na evidência científica.<sup>(23)</sup>

A decisão médica tomada em equipas multidisciplinares é uma mais-valia para o doente, particularmente quando existem várias opções terapêuticas, pois permite uma análise com maior rigor dos riscos e benefícios com base nas condições clínicas individuais.

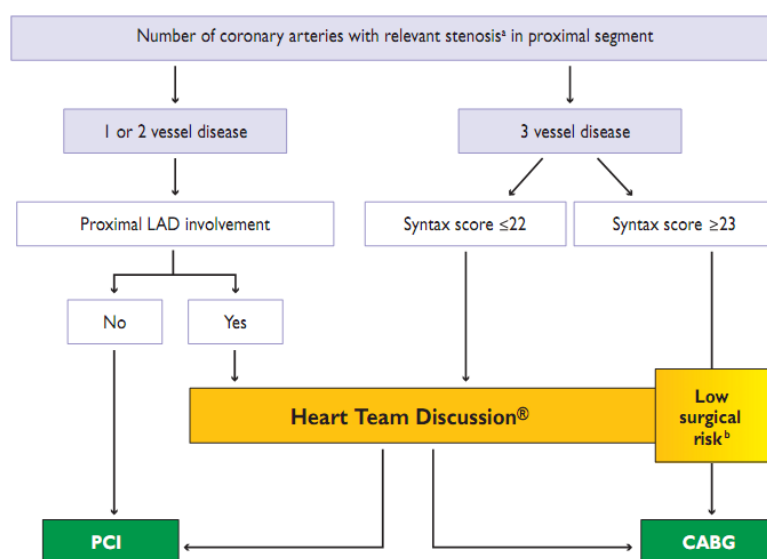
Perante a presença de doença coronária, a opção sobre o tipo de revascularização mais adequada vai depender da gravidade e extensão das lesões coronárias e de variáveis clínicas que determinam diferentes níveis de risco.

O *score Syntax* foi validado no estudo com o mesmo nome e tem como objetivo estratificar os doentes que beneficiam com ICP ou CABG auxiliando a decisão médica. Este *score* mede a severidade anatómica da doença arterial coronária e por isso a sua maior limitação resulta da ausência de variáveis clínicas. Na tentativa de colmatar essa limitação surge o *score Syntax II* que introduz a presença de estenose do tronco comum e variáveis clínicas como a idade, sexo, *clearance* da creatinina, fração de ejeção, doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crónica.<sup>(28)</sup>

A realização de ICP no diabético requer uma atenção especial devido à potencial presença de nefropatia, pela possibilidade de agravamento da função renal causada pelo produto de contraste, o que exige uma avaliação deste risco e a tomada de medidas preventivas adequadas.<sup>(29)</sup>



Perante a opção de revascularização cirúrgica é fundamental avaliar e estratificar o seu risco. Vários *scores* de risco foram desenvolvidos para avaliar o risco operatório sendo os mais utilizados o *Euroscore* (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) e o *score STS* (*Society of Thoracic Surgeons*). Todos estes *scores* constituem ferramentas úteis e servem como guias na tomada de decisão, mas não incluem todas as características e situações clínicas e não substituem a avaliação em *Heart Team* e o bom senso clínico.<sup>(28)</sup>



**Figura 1:** Algoritmo de apoio à decisão médica na doença coronária estável sem estenose do tronco comum. (retirado de: *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology 2013*, Eur Heart J, 34, pág. 2992)

## QUAL O MELHOR MÉTODO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NO DIABÉTICO COM DOENÇA MULTIVASO? – PRINCIPAIS ESTUDOS QUE SUPORTAM A EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de clarificar o papel da cirurgia e da angioplastia, especialmente com DES, no tratamento dos doentes diabéticos.

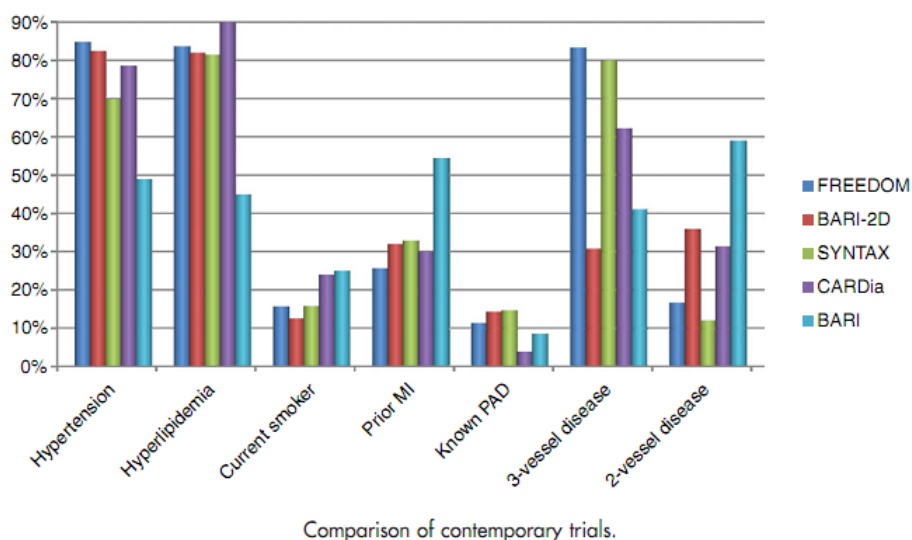
O estudo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), desenvolvido em 1996, tem sido referenciado como um dos principais estudos sobre esta temática. Após 5 anos de seguimento concluiu que a CABG apresentava menores taxas de mortalidade do que a angioplastia. Contudo, à luz dos conhecimentos atuais este estudo apresenta limitações uma vez que não contempla o uso de DES, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e novos agentes antiplaquetários usados na atualidade. O estudo BARI constituiu no entanto um ponto de partida importante para a investigação e evolução do conhecimento nesta área.<sup>(30)</sup>

O estudo SYNTAX (*SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery*) foi o primeiro a comparar a CABG e ICP com DES de paclitaxel (TAXUS Express®) em doentes com e sem diabetes e doença de 3 vasos ou da artéria coronária descendente anterior. A análise de resultados após 3 anos de evolução revelou, no subgrupo dos doentes diabéticos, maiores taxas de MACCE nos doentes que fizeram ICP em comparação com os submetidos a CABG (37.0% versus 22.9%). Esta diferença é justificada pelas maiores taxas de revascularização repetida no grupo de doentes submetidos a angioplastia, contudo a taxa global de morte, enfarte do miocárdio e AVC não foi significativamente diferente.<sup>(31)</sup> Um estudo recente analisa os resultados 5 anos após o SYNTAX que corroboram os dados anteriores com taxas de MACCE superiores no grupo ICP com DES em relação ao grupo submetido a CABG (46.5% versus 29%) e taxas de revascularização repetida também superiores (35.3% versus 14.6%).<sup>(32)</sup>

O estudo CARDia (*The Coronary Artery Revascularization in Diabetes trial*) baseou-se em doentes diabéticos com doença multivaso ou doença complexa de um vaso com o objetivo primário de comparar a taxa combinada de morte, enfarte do miocárdio e AVC entre os grupos de doentes submetidos a CABG ou a ICP. Os resultados após 1 ano de evolução revelaram que a taxa combinada de morte, enfarte do miocárdio e AVC foi superior no grupo submetido a angioplastia (13.0% versus 10.5%). Neste grupo de angioplastia

69% receberam DES com sirolimus. Comparando este subgrupo que recebeu DES com sirolimus com o grupo da CABG a taxa combinada de eventos foi semelhante (11.6% versus 12.4%). Este estudo concluiu que a angioplastia com DES não foi inferior em relação à CABG.<sup>(33, 34)</sup>

Recentemente um novo estudo, muito referenciado, incorporou as tecnologias mais recentes, com o objetivo de esclarecer o valor da ICP e da CABG em doentes diabéticos. Trata-se do estudo FREEDOM (*The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus*) que abrangeu uma amostra grande (1900 doentes) e a maioria dos doentes apresentava doença de 3 vasos (83%), números superiores comparativamente a estudos precedentes. Os doentes foram aleatorizados para angioplastia com DES ou CABG e foram seguidos em média 4.37 anos sendo o mínimo 2 anos. O objetivo primário foi avaliar um composto de morte, enfarte do miocárdio e AVC que se demonstrou superior no grupo da angioplastia (26.6% versus 18.7%). O benefício da CABG baseia-se em taxas menores de enfarte do miocárdio e morte, uma vez que a ocorrência de AVC foi superior neste grupo.<sup>(9, 35)</sup>



**Gráfico 1:** Comparação entre os principais estudos que suportam a evidência científica (retirado de: *The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry*. Am Heart J. 2012. Pág. 597)

Outro estudo recente procurou confirmar a superioridade da CABG mas através de uma investigação no “mundo real”. O objetivo deste estudo foi avaliar, depois de 5 anos, as taxas de morte, enfarte do miocárdio, AVC e revascularização repetida em uma grande amostra (11750 doentes) submetidos a CABG ou ICP com ou sem DES. Os doentes selecionados apresentavam doença de 3 vasos ou da artéria coronária esquerda principal. Os resultados revelaram que a ICP estava associada a maior risco de morte, enfarte do miocárdio e de revascularização repetida, contudo não foi encontrada diferença significativa entre as taxas de AVC. Os benefícios da CABG foram mais evidentes nos subgrupos de maior risco nomeadamente nos doentes diabéticos.<sup>(36)</sup>

Uma meta-análise publicada recentemente, compara a CABG à ICP com DES especificamente em doentes diabéticos com doença multivaso. Abrangeu um conjunto de 14 estudos (4 deles randomizados e 10 não-randomizados) com um total de 7072 doentes. Com um seguimento médio de 5 anos, os resultados revelaram que a CABG encontra-se associada a taxa de mortalidade global inferior (7.3% vs. 10.4%) em relação à revascularização percutânea com DES. Este estudo conclui que a CABG apresenta benefícios relativamente à mortalidade e à repetição de revascularização, especialmente em doentes de maior risco, contudo esta superioridade é contrabalançada pelo risco superior de AVC.<sup>(37)</sup>

Study	Type	Number of patients PCI	Number of patients CABG	Years of enrollment	Year of publication	Follow-up (Years)	3-VD DES (%)	3-VD CABG (%)	Left main DES (%)	Left main CABG (%)	PES (%)	SES (%)
SYNTAX	RCT	231	221	2008	2011	3	NR	NR	NR	NR	100	0
Javadi et al.	NRT	344	257	2006	2007	1	23	41	67	96		
CARDIA	RCT	256	254	2002–2007	2010	1	65	59	6	5	0	68.9
Qiao et al.	NRT	363	282	2003–2005	2009	1	5	82	3	17	18.1	81.2
Lee et al.	NRT	102	103	2003	207	1	11	88	10	29	10.7	74.5
Tarantini et al.	NRT	93	127	2004–2005	2009	2	45	83	66	100	21.5	52.7
Yamagata et al.	NRT	92	116	2004–2006	2010	3	13	97	79	98	0	100
Dominguez-Franco et al.	NRT	128	142	2000–2004	2009	2	58	81	8	37	53.9	46.1
Briguori et al.	NRT	69	149	2002–2004	2007	1	49	87	Excluded	Excluded	33.3	66.7
Onuma et al.	NRT	159	96	2006	2011	5	51	35	Excluded	Excluded	0	100
FREEDOM	RCT	953	947	2005–2010	2012	5	82	84	Excluded	Excluded	42.9	51
Kim et al.	NRT	489	402	2003–2005	2012	5	47	84	9	26	22.9	77.1
Moshkovitz et al.	NRT	271	226	2003–2005	2012	5	42	79	4	27	0	59
Kamlesh et al.	RCT	103	104	2006–2010	2013	2	NR	NR	NR	NR	33.6	19.2

**Tabela 2: Comparação entre 14 estudos que incluíram doentes diabéticos com doença coronária multivaso.** (retirado de: *Meta-analysis of 14 trials comparing bypass grafting vs drug-eluting stents in diabetic patients with multivessel coronary artery disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. Pág. 3)

## **RECOMENDAÇÕES ATUAIS - SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA (ESC) E ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE CIRURGIA CARDIO-TORÁCICA (EACTS)**

As recomendações mais recentes, de 2013, da ESC e EACTS atribuem maior ênfase ao caso particular do doente diabético comparativamente com as recomendações anteriores. Segundo as recomendações europeias para a prevenção de doença cardiovascular, a DM constitui por si só um fator de risco cardiovascular elevado e a presença de outros fatores ou alterações de órgãos-alvo torna esse risco muito elevado. Nestes casos é importante implementar métodos de prevenção cardiovascular através da avaliação da hemoglobina glicada que deve ser inferior a 7% (53 mmol/mol) e da pressão arterial sistólica/diastólica que não deve exceder os 140/80 mmHg. Para o controlo tensional recomenda-se o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos recetores de angiotensina-aldosterona. A metformina deve ser usada como terapia de primeira linha e as estatinas para redução do risco cardiovascular. O ganho ponderal e hipoglicemias devem ser evitados e a terapia com ácido acetilsalicílico não está recomendada na ausência de evidência clínica de doença aterosclerótica.

As manifestações clínicas de doença cardiovascular no diabético são semelhantes às dos doentes sem DM, no entanto a prevalência de isquemia silenciosa é superior nos primeiros. Apesar deste facto, a realização de testes de rastreio para pesquisa de doença cardiovascular em doentes assintomáticos não demonstrou melhorar o seu prognóstico se os fatores de risco estiverem controlados.

Considerando os resultados no subgrupo de doentes diabéticos dos estudos BARI 2D e SYNTAX na presença de doença multivaso observou-se uma clara superioridade da CABG nos parâmetros de mortalidade e de enfarte do miocárdio não-fatal. No entanto as taxas de AVC não-fatal, apesar de relativamente baixas em ambas as técnicas, foram duas vezes superiores com CABG comparativamente à angioplastia. Em resumo, no doente diabético com doença

multivaso deve ser realizada CABG, no entanto, ambas as técnicas podem ser realizadas mas sempre após discussão em *Heart Team* (classe de recomendação I e nível de evidência C - Anexo I). A escolha do método de revascularização deve ser baseada nas características anatómicas em conjunto com fatores clínicos, acessibilidade e resultados de cada uma das técnicas. Quando se opta por realizar angioplastia, recomenda-se o uso de DES uma vez que são mais eficazes na prevenção de reestenose.<sup>(29)</sup>

## CONCLUSÃO

A prevalência da DM encontra-se em acelerado crescimento na população mundial e representa um poderoso fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronária. As alterações macrovasculares são determinantes no prognóstico dos doentes com DM e a doença cardíaca isquêmica constitui a sua principal causa de morte.

O tratamento da doença coronária multivaso baseia-se sobretudo em técnicas de revascularização miocárdica. O atingimento multiorgânico característico da DM eleva o risco cirúrgico nestes doentes que também apresentam maiores índices de reestenose após revascularização. Estas características tornam a abordagem do doente diabético um desafio.

Este tema tem sido matéria de controvérsia graças aos recentes resultados da investigação nesta área. A opção entre os métodos de revascularização coronária encontra-se em constante renovação à medida que surgem avanços em ambas as técnicas. Com base na evidência científica atual a CABG apresenta melhores resultados no doente diabético com doença multivaso, com menores taxas de MACCE e de reestenose. Embora se encontre associada a um risco superior de AVC quando comparada com a angioplastia.

As recomendações atuais incentivam a avaliação multidisciplinar de cada caso clínico em *Heart Team* possibilitando a associação de diferentes técnicas, nomeadamente revascularização híbrida, na tentativa de otimizar a abordagem do

doente diabético. A escolha do método de revascularização deve ser baseada nas características anatómicas em conjunto com fatores clínicos, na acessibilidade, nos resultados locais de cada uma das técnicas e na própria opção do doente.

## ANEXOS

**Anexo I – Classes de recomendação e níveis de evidência** (tabelas retiradas de: *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology 2013*, Eur Heart J, 34, pág. 2954 e 2955)

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is <b>beneficial, useful, effective</b> .	Is recommended/is indicated
<b>Class II</b>	<b>Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.</b>	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

<b>Level of evidence A</b>	<b>Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.</b>
<b>Level of evidence B</b>	<b>Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</b>
<b>Level of evidence C</b>	<b>Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.</b>



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Dec 18.
3. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010 Aug;27(8):879-81.
4. Gardete L BJ, Almeida J. Diabetes, Factos e números. Relatório do Observatório Nacional para a Diabetes. 2012.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
6. Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):729-41.
7. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2375-84.
8. Araújo Gonçalves P G-GH, Carvalho MS, et al. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;doi:10.1007/s10554-012-0168-4.
9. Burgess SN, Mussap CJ, French JK. Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes: implications of the FREEDOM trial. *Clin Ther*. 2013 Aug;35(8):1069-75.
10. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2436-43.
11. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.

12. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LAM, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1743-51.
13. Lima EG, Hueb W, Garcia RMR, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):250-7.
14. Group BDS, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
15. Toklu B, Bangalore S. Choosing the right coronary stent in the modern era. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Apr;16(4):469.
16. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *Bmj*. 2012;345:e5170.
17. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
18. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-83.
19. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2873-91.
20. Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: current knowledge and future perspectives. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014 Mar;15(2):109-16.

21. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ, Chevalier B, Patel TM, Seth A, et al. One-Year Clinical Outcomes of Diabetic Patients Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds: A Pooled Analysis of the ABSORB and the SPIRIT Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Apr 10.
22. Iqbal J, Serruys PW. Revascularization strategies for patients with stable coronary artery disease. *J Intern Med.* 2014 Apr 1.
23. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(20):2501-55.
24. Sabik JF, 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb;79(2):544-51; discussion -51.
25. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet.* 2001;358(9285):870-5.
26. Dallan LA, Jatene FB. Myocardial revascularization in the XXI century. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013 Mar;28(1):137-44.
27. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 25;61(25):2525-33.
28. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet.* 2013;381(9867):639-50.
29. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003.
30. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(4):217-25.

31. Groot MW, Head SJ, Bogers AJ, Kappetein AP. Coronary revascularization in diabetic patients. A focus on the 3-year SYNTAX trial outcomes. *Herz*. 2012 May;37(3):281-6.
32. Kappetein AP, Head SJ, Morice M-C, Banning AP, Serruys PW, Mohr F-W, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013;43(5):1006-13.
33. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, Anderson JR, Kooner JS, Thomas M, et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):13-9.
34. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
35. Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W, Ogdie M, Dangas G, Lansky AJ, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J*. 2012;164(4):591-9.
36. Fortuna D, Nicolini F, Guastaroba P, De Palma R, Di Bartolomeo S, Saia F, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: a comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013;44(1):e16-24.
37. De Luca G, Schaffer A, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of 14 trials comparing bypass grafting vs drug-eluting stents in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Apr;24(4):344-54.